

学校编码: 10384

学号: 200433014

分类号__密级

UDC__

厦门大学

硕 士 学 位 论 文

PGSS 技术制备布洛芬和肉豆蔻酸微粒及其微胶囊

Ibuprofen and Myristic Acid Microparticles and

Microcomposites Generated by a PGSS Process

陈辉

指导教师姓名: 李军 副教授

专 业 名 称: 化 学 工 程

论文提交日期: 2007 年 6 月

论文答辩时间:

学位授予日期:

答辩委员会主席: __

评阅人: __

2007 年 6 月

厦门大学学位论文原创性声明

兹呈交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

1. 保密（ ），在 年解密后适用本授权书。
2. 不保密（ ）

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名： 日期： 年 月 日

导师签名： 日期： 年 月 日

摘 要

超临界流体微粒化技术是当前化学工程、材料科学、医药工程等领域的重要研究方向,而超临界流体制备微胶囊技术更是近年来国内外积极研发的一项新技术。获得粒径小、分布均匀且能控制药物释放速率的药物微胶囊是人们追求的目标。与传统方法相比,超临界流体微粒化/微胶囊技术具有产品纯度高、粒径分布可控、制造工艺简单、操作温度低、避免或少用有机溶剂等许多明显的优点。气体饱和溶液微粒形成技术(Particles Fromation from Gas-Saturated Solutions, PGSS)是近年来提出的一种新型的超临界流体微粒化及微胶囊化新技术。本文涉及的研究内容包括两方面:气液固三相平衡的基础研究和PGSS技术的药物微粒化/微胶囊化研究。前一部分包括:建立研究高压相平衡的实验装置,测定布洛芬及肉豆蔻酸在高压气体中的熔点(气液固三相平衡),并进行气液固三相平衡的计算和预测,指导PGSS微粒化的操作条件。后一部分包括:建立PGSS的实验装置,研究布洛芬及肉豆蔻酸的微粒化,研究布洛芬/脂复合药物微胶囊。

建立高压下固体熔点测定的实验装置,用该装置测定布洛芬和肉豆蔻酸在高压 CO_2 和 N_2 中的熔点。结果表明:在超临界 CO_2 中,布洛芬和肉豆蔻酸的熔点均随体系压力的增大而迅速降低,分别由各自常压熔点降低至 45°C 和 36°C 左右,在体系压力达到 10MPa 后基本保持不变;在超临界 N_2 中,布洛芬和肉豆蔻酸的熔点随着压力的增大保持不变或略有增大,基本稳定在各自常压熔点。用 PR-NRTL 模型和 G^E -EOS 模型对布洛芬和肉豆蔻酸在高压气体中的气液固三相平衡进行计算和预测。结果表明,通过调节 NRTL 模型参数,PR-NRTL 模型可以获得与实验结果相吻合的结果:在高压 CO_2 和 N_2 中布洛芬熔点计算值与实验结果的平均绝对误差分别为 1.6K 和 0.099K ;在高压 CO_2 和 N_2 中肉豆蔻酸熔点计算值与实验结果的平均绝对误差分别为 1.1K 和 0.074K 。 G^E -EOS 模型结合 LCVM 混合规则的预测结果和 PR-NRTL 模型的关联结果相当:在高压 CO_2 中布洛芬熔点预测值与实验结果的平均绝对误差为 1.2K ;根据不同文献的物性参数,

在高压 CO_2 中肉豆蔻酸熔点预测值与实验结果的平均绝对误差为 0.88K 和 2.7K。

改进、建立可切换应用超临界 CO_2 或 N_2 的PGSS实验装置，根据实验或计算的气液固三相平衡数据指导选择操作温度和压力，用超临界 CO_2 成功地对布洛芬进行微粒化处理。实验结果表明：高压下布洛芬微粒基本上为针状或片状，低压时有部分球形或类球形；在不同的实验条件下得到的布洛芬微粒平均粒径约为 2-3 μm ；温度升高或喷嘴直径增大，布洛芬微粒粒径变大；压力升高，其粒径变小。利用建立的PGSS实验装置，用超临界 CO_2 或 N_2 成功地对肉豆蔻酸进行微粒化处理。实验结果表明：以超临界 CO_2 进行处理，所得到的微粒基本上为针状或片状，并伴随有少量球形，平均粒径约为0.8-1.5 μm ；以超临界 N_2 进行处理，微粒基本上为中空球形，平均粒径约5-8 μm 。对应上述两种超临界流体，预膨胀压力的影响最大：压力越高，微粒粒径越小而粒径分布明显变窄；在研究范围内，预膨胀温度和喷嘴的影响甚微，没有明显的规律。进一步用XRD表征了制备的微粒，探讨了PGSS技术微粒化的机理。

根据对纯药物和脂的微粒化结果，用 PGSS 实验装置以超临界 CO_2 或 N_2 对布洛芬/肉豆蔻酸药物微胶囊进行研究。结果表明：用 N_2 制备得到的含 5%或 20% 药物布洛芬的微胶囊保持了肉豆蔻酸微粒化后的颗粒形貌及粒径分布；用 CO_2 制备得到的含 5%或 20%药物的微胶囊其粒径比肉豆蔻酸微粒化后的颗粒粒径要大，粒径分布也更宽。虽然 XRD 结果表明布洛芬可以被肉豆蔻酸包裹，但溶出度研究表明，无论是 CO_2 还是 N_2 制备的布洛芬/肉豆蔻酸微胶囊均没有对布洛芬起到缓释效果。将肉豆蔻酸改变为三棕榈酸甘油酯进行布洛芬的微胶囊化研究，结果表明，含 5%或 20%药物的布洛芬/三棕榈酸甘油酯微胶囊能明显对布洛芬起到缓释效果：用 CO_2 制备的含 20%药物的微胶囊在 500min 内布洛芬的溶出度仅为 20%。

关键词：超临界流体；布洛芬； PGSS； 二氧化碳； 氮气

Abstract

Using supercritical fluids (SCFs) to manufacture microparticles/microspheres is a promising direction in chemical engineering, material science, pharmaceutical, and so on. SCF technology has some significant advantages over traditional methods, such as little environmental pollution, preferable particle morphology (PM), controllable particle sizes, and simple equipments. In order to obtain desired particles with small particle size (PS) and narrow particle size distribution (PSD), and/or microspheres with controlled release, several SCF-based techniques have been proposed in the past decades, among them, the particle formation from gas-saturated solutions (PGSS) process attracted great interest of lots of investigators due to several unique features. The studies of this thesis include two parts: study on solid-liquid-gas (SLG) phase equilibrium and generation of microparticles/microspheres by using PGSS. In the first part, an apparatus was established, the melting points of myristic acid and ibuprofen under high pressures of CO₂ and N₂ were measured, and the SLG phase equilibrium was theoretically investigated. In the second part, a PGSS experimental apparatus was improved, and the generation of ibuprofen and myristic acid microparticles and ibuprofen/lipid microspheres was investigated by using both CO₂ and N₂.

A high-pressure apparatus with a view cell for determining the melting points of ibuprofen and myristic acid in CO₂ and N₂ was built; the capillary method was used. The measured data indicated that the melting points of myristic acid and ibuprofen decreased to 45°C and 36°C, respectively, with the increase of the CO₂ pressure; they kept almost unchanged after 10MPa. The melting points of the two substances had no change or slightly increased with the increase of the N₂ pressure. The SLG phase equilibrium for the ibuprofen-CO₂, myristic acid-CO₂, ibuprofen-N₂, myristic acid-N₂ systems were investigated using PR-NRTL model and G^E-EOS model. The PR-NRTL

model showed a good correlation with the experimental results through adjusting the NRTL-model parameters: the absolute average deviations (ADDs) between the correlated and experimental melting points of ibuprofen or myristic acid were 1.6K, 0.099K, 1.1K and 0.074K, respectively, for the ibuprofen-CO₂, ibuprofen-N₂, myristic acid-CO₂, and myristic acid-N₂ systems. The predictions of the G^E-EOS model with the LCVm mixing rules showed a good agreement with the experimental data: ADDs were 1.2K and 0.88 K, respectively, for the ibuprofen-CO₂ and myristic acid-CO₂ systems. A different ADD (2.7K) was obtained for the latter system when using the other set of critical constants of myristic acid, indicating the sensitivity of the physical property to the SLG phase behavior.

A PGSS apparatus was improved for using both CO₂ and N₂. Based on the SLG investigations, the particle generation of ibuprofen by using CO₂ revealed that needle-like particles or plates were produced in high-pressure region, while spherical particles could be found at relatively low pre-expansion pressures. The obtained SEM pictures showed that the average PS of processed particle was between 2 and 3μm. In the investigated ranges, it was found that a high pre-expansion pressure, a small nozzle diameter, or a low pre-expansion temperature favored producing small ibuprofen particles. When it comes to the myristic acid particles by using both CO₂ and N₂, spherical, needle-like and plate particles were obtained from the CO₂-assisted process, while hollow, spherical and relatively large particles were obtained in the case of using N₂. The average PS for particles from the CO₂-assisted and the N₂-assisted processes were 0.8-1.5μm and 5-8μm, respectively. The PS obviously decreased and the PSD became narrow when the pre-expansion pressure was increased; however, the pre-expansion temperature and the nozzle size showed no evident effect on the PS and PSD. Furthermore, the particle formation mechanism was proposed based on the XRD analysis of the produced ibuprofen and myristic acid

particles.

Based on the conditions and particles generated for pure ibuprofen and myristic acid, the ibuprofen/lipid microspheres were investigated by using both CO₂-assisted and N₂-assisted PGSS processes. The obtained microspheres containing 5% or 20% ibuprofen showed similar PM, PS and PSD of the myristic acid particles in the case of N₂-assisted process. Nevertheless, the microspheres from the CO₂-assisted process had a large PS and broad PSD, compared to that of the pure myristic acid particles. Although the XRD analysis of microspheres indicated that ibuprofen was successfully encapsulated by myristic acid, the ibuprofen dissolution rates from the produced microspheres revealed that either the microspheres from the N₂-assisted process or that from the CO₂-assisted process had attained no controlled release for ibuprofen. Tripalmitin in place of myristic acid was investigated; the obtained ibuprofen/tripalmitin microspheres containing 5% or 20% ibuprofen showed an evidently controlled drug release. For example, the drug release was only 20% in 500 min for the ibuprofen/tripalmitin microspheres containing 20% ibuprofen, prepared by the CO₂-assisted process.

Keywords: supercritical fluid; ibuprofen; PGSS; carbon dioxide; nitrogen

目 录

第一章 文献综述.....	1
1.1 超临界流体简述.....	1
1.2 超临界流体技术.....	3
1.3 超临界流体技术制备微粒/微胶囊.....	3
1.4 气体饱和溶液微粒形成技术(PGSS).....	6
1.5 本论文立意和研究内容.....	10
第二章 高压气体中固体熔点的测定	12
2.1 引言.....	12
2.2 实验部分.....	13
2.3 实验结果与讨论.....	15
2.4 本章小结.....	17
第三章 气液固三相平衡研究.....	18
3.1 引言.....	18
3.2 SLG 数学模型.....	19
3.3 PR-NRTL 模型.....	20
3.4 UNIFAC 模型.....	24
3.5 G^E -EOS 模型.....	26
3.6 本章小结.....	29
第四章 PGSS 制备布洛芬和肉豆蔻酸微粒.....	30
4.1 引言.....	30
4.2 实验部分.....	31
4.3 实验结果与讨论.....	33

4.4 纯物质 PGSS 微粒化总结及 PGSS 技术机理探讨.....	49
第五章 PGSS 制备布洛芬/脂微胶囊	51
5.1 引言.....	51
5.2 布洛芬溶出度测定.....	52
5.3 布洛芬/肉豆蔻酸微胶囊.....	53
5.4 布洛芬/三棕榈酸甘油酯微胶囊.....	55
5.5 XRD 分析.....	57
5.6 本章小结.....	58
第六章 结论与建议.....	60
主要符号说明.....	63
参考文献.....	65
致谢.....	71

Content

Chapter 1 Introduction.....	1
1.1 Supercritical Fluids.....	1
1.2 Supercritical Fluid Technology.....	3
1.3 Fine Particles/Capsules from Supercritical Fluids.....	3
1.4 Particle Formation from Gas-Saturated Solutions (PGSS).....	6
1.5 Research Objectives and Contents.....	10
Chapter 2 Melting Point Measurement at High Pressure.....	12
2.1 Introduction.....	12
2.2 Experimental	13
2.3 Results and Discussion.....	15
2.4 Conclusions.....	17
Chapter 3 SLG Equilibrium Modeling.....	18
3.1 Introduction.....	18
3.2 Mathematical Model for SLG Phase Equilibrium.....	19
3.3 PR-NRTL Model.....	20
3.4 UNIFAC Model.....	24
3.5 G^E -EOS Model.....	26
3.6 Conclusions.....	29
Chaper 4 Ibuprofen and Myristic acid Particles from PGSS...30	
4.1 Introduction.....	30

4.2 Experimental.....	31
4.3 Results and Discussion.....	33
4.4 Conclusions and Particle Formation Mechanism	79
Chapet 5 Ibuprofen/Lipid Microspheres from PGSS.....	51
5.1 Introduction.....	51
5.2 Dissolution Rate of Ibuprofen.....	52
5.3 Ibuprofen/Myristic Acid Microspheres.....	53
5.4 Ibuprofen/Tripalmitin Microspheres.....	55
5.5 XRD Analysis.....	57
5.6 Conclusions.....	58
Chapter 6 Conclusions.....	60
Notation.....	63
References.....	65
Acknowledgement.....	71

第一章 文献综述

本章概述了有关超临界流体的基本常识以及超临界流体微粒化技术,重点介绍气体饱和溶液微粒形成技术(PGSS)。最后分析和提出本论文的研究内容。

1.1 超临界流体简述

早在1879年, Hanny和Hogarth就发现了超临界流体具有特殊的溶解能力,且溶解能力随着压力的增加而增加,同时他们还观察到了从超临界流体中析出固体微粒的现象。近三十年,随着人们环保意识的增强,以及传统分离方法的缺点日益突显,超临界流体技术如超临界流体萃取、超临界流体制备微粒及超临界流体色谱技术等开始受到重视,并广泛应用于材料、化工、医药等多个领域^[1~4]。

众所周知,一般物质都有固、液、气三态。气体分子具有最大的动能和最大的穿透性,当温度下降和压力升高时,气体就会凝结成液体,液体分子间距离大大减小,密度和溶解度明显增大。但是对于某一特定物质而言,总存在一个临界温度(T_c)和临界压力(P_c)。表1-1为一些常见物质的临界常数。超临界流体,顾名思义,就是指温度、压力处在临界点以上状态的流体。由于二氧化碳的临界条件较为温和,加上其价格便宜,安全,无毒,是实际应用中最常见的超临界流体。

表1-1 一些常见物质的临界常数^[5]

物质名称	分子式	临界温度	临界压力	临界密度
		$T_c(^{\circ}\text{C})$	$P_c(\text{bar})$	$\rho_c(\text{g}/\text{cm}^3)$
二氧化碳	CO_2	31.1	73.8	0.460
水	H_2O	374.3	221.1	0.326
乙烷	C_2H_6	32.3	48.8	0.203
乙烯	C_2H_4	9.9	51.2	0.227
氨	NH_3	132.4	112.8	0.235

表1-2 超临界流体与其它流体的性质比较^[6]

物性	气体	超临界流体		液体
	(常温、常压)	T_c, P_c	$\sim T_c, 4P_c$	(常温、常压)
密度/(g/cm ³)	0.0006~0.002	0.2~0.5	0.4~0.9	0.6~1.6
粘度/(mPa.s)	0.01~0.03	0.01~0.03	0.03~0.09	0.2~3.0
扩散系数 /(cm ² /s)	0.1~0.4	0.7×10^{-3}	0.2×10^{-3}	$(0.2 \sim 2) \times 10^{-3}$

超临界流体介于气体和液体之间,兼有二者的优点,表现出一些独特的性质。从表1-2我们可以看到,超临界流体的密度与液体相近,因此它有比气体更好的溶解性能。而扩散系数和粘度与气体相近,表明相对于液体,超临界流体在传质方面具有一定的优势。另外,从物质的 $P-T-\rho$ 曲线^[6]可以发现,在临界点附近,压力的微小变化可导致密度的巨大变化,理论上可以得到处于气态与液态之间的任一密度。而粘度、介电常数、扩散系数和溶解能力都与密度有关,故可方便地通过调节压力来控制超临界流体的物化性质。

由于超临界流体的这些性质,使它相对于液态溶剂有以下优点^[7-9]:

1. 它具有与一般液体近似的溶解及携带能力,其传质阻力小,从而能增加溶质溶解的速度。
2. 超临界流体的溶解能力可通过调整压力和温度进行控制,从而提高了溶解的选择性,而通常液体的溶解能力只受温度控制,受压力影响较小。
3. 可通过在超临界流体中加入极少量有机改性剂的方法,增加流体的溶解能力,同时也提高溶解的选择性,这在通常液体溶剂中是不可能实现的。
4. 一般情况下,超临界流体作为溶剂时操作温度不高,这对热不稳定化合物及活性物质的提取非常有利,使其不易发生降解或热分解。
5. 分离容易,且无溶剂残留,这也是通常液体溶剂做不到的。

目前,最常用的超临界流体CO₂分子的偶极矩为零,其极性随压力的增大无明显增加。在超临界流体区域其溶解性能与液态烷烃及甲苯相近,超临界流体CO₂对低分子量的脂肪烃、低极性亲脂性化合物(如酸、醚、醛、内脂等)表现出优异的溶解性能,而对于大多数无机盐,极性较强的物质(如糖、氨基酸、淀

粉、蛋白质等)几乎不溶。强极性官能团(如-OH, -COOH)的引入会使化合物溶解度降低,故多元醇、多元酸、以及有多个羟基和羧基的芳香物质均难溶于超临界流体CO₂。分子量超过500的高分子化合物也几乎不溶。

1.2 超临界流体技术

随着对超临界流体技术的研究的不断深入,它已广泛地应用到许多领域。在食品工业中,超临界流体技术的应用发展迅速,已取得了稳固地位。目前在啤酒花有效成分萃取,天然香精、色素和动植物油脂的萃取,脱除咖啡因、尼古丁、胆固醇及食品脱臭等方面的研究和应用都取得了很大的进展。其中一些技术已经在国内外实现工业化应用^[10-12]。在医药工业中,由于超临界流体技术优于传统分离技术的特点,使其应用很早就受到关注。在我国,利用超临界流体技术提取中草药中的有效成分更是备受关注^[13,14]。除用于动植物药中有效成分提取外,超临界流体技术还被用于超临界水处理、造粒、聚合物的溶胀、酶催化、干燥等方面,其中一些技术已取得专利。超临界流体技术主要的应用如图1-1所示。

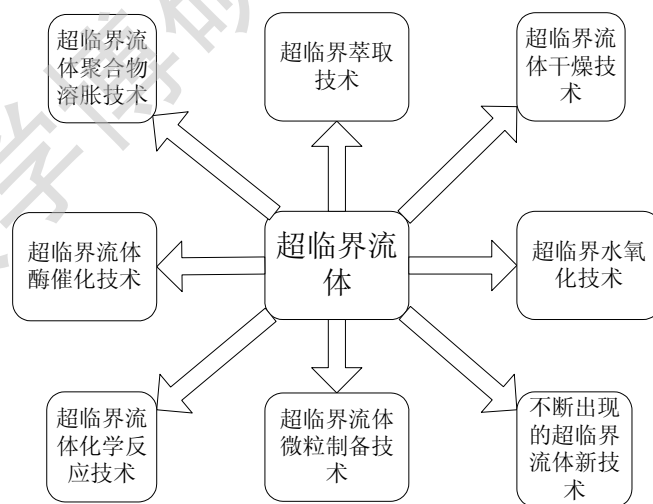


图1-1 超临界流体技术的主要应用

1.3 超临界流体技术制备微粒/微胶囊

近十几年来,超临界流体微粒化技术成为人们的研究热点,而超临界流体微胶囊化技术则是基于其微粒化技术而发展起来的。相对于传统的微粒/微胶囊制

备技术,如机械粉碎、溶剂结晶等,超临界流体技术具有明显的优势:产品纯度高、几何形状均一、尺寸分布范围窄、制造工艺简单^[15]。由于传统制备微粒或微胶囊方法一般会使用大量有机溶剂,存在有机溶剂的残留问题,而且许多方法操作温度过高,对热敏性、结构不稳定和具有生物活性的药物具有很大的局限性,因此超临界流体技术,特别是利用超临界二氧化碳,成为制备药物微粒及药物微胶囊的理想方法^[26]。

目前文献报导了多种超临界流体制备微粒/微胶囊技术,其中研究比较深入且有应用前景的主要有三种:超临界溶液快速膨胀(Rapid Expansion of Supercritical Solutions, RESS),超临界反溶剂(Supercritical Anti-Solvent, SAS)和气体饱和溶液微粒形成技术(Particles from Gas-Saturated Solutions, PGSS)。为方便本文研究的讨论,下面分别介绍 RESS 和 SAS 技术原理、方法及应用,PGSS 技术另外分节重点介绍。

1.3.1 超临界溶液快速膨胀(RESS)

超临界溶液快速膨胀(RESS)过程是采用超临界法制备微粒最早的方法,该过程利用溶质的溶解度随着超临界流体密度的变化而变化的特点,将要制备成超细粉体的原料作为溶质溶于超临界流体中形成超临界溶液,然后将该溶液通过微细喷嘴喷出减压膨胀,并形成一个以音速传递的扰动,在极短的时间内溶液达到极大的过混合度,由此造成了一个非常均匀的成核条件,使得溶质在瞬间形成大量晶核,并在短时间内完成晶核的生长,最终形成大量均一的微粒。RESS 过程的显著特点就是快速推进的扰动和极高的过饱和度。其中,前者使成核介质均一化,使所得结晶的粒度分布变小;后者使所得的粒度变小并形成微粒。在超临界流体中溶质的溶解度可通过压力和温度在较大的范围内调节,由此可控制过饱和度,进而控制晶粒的尺寸。

Krukonis^[17]于 1984 年在旧金山召开的美国化学工程师会议上首次提出用 RESS 过程处理难以粉碎的固体,这是一项开拓性的工作。此后,RESS 过程的研究广为开展,处理的物质涉及聚合物、无机材料、生物物质、药物、染料中间体和催化剂等多个领域^[18-22]。

Tsutsumi 等人^[23]较早将 RESS 技术应用于微胶囊的制备。通过 RESS 过程,成功地将溶解在超临界流体中的石蜡包覆在催化剂表面。王亭杰^[24]等采用类似方

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库